

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pengembangan obat baru merupakan proses yang memerlukan waktu panjang, biaya besar, dan memiliki tingkat kegagalan yang tinggi. Oleh karena itu, strategi *drug repurposing* atau pemanfaatan kembali obat yang telah disetujui untuk indikasi terapi baru menjadi salah satu pendekatan yang semakin banyak digunakan dalam pengembangan terapi modern (Al Khzem et al., 2024; Al Khzem & Wali, 2025; Hussain et al., 2025; Mishra et al., 2024). Pendekatan ini menawarkan berbagai keuntungan, antara lain profil keamanan yang telah diketahui, waktu pengembangan yang lebih singkat, serta risiko kegagalan klinis yang lebih rendah dibandingkan pengembangan senyawa kimia baru (*new chemical entities*) (Nossier et al., 2025; Pinzi et al., 2024; Zhan et al., 2022). Dalam konteks ini, niklosamid merupakan salah satu kandidat *drug repurposing* yang menarik perhatian karena menunjukkan aktivitas biologis yang jauh lebih luas dibandingkan fungsi awalnya sebagai obat antelmintik.

Niklosamid telah digunakan secara klinis selama lebih dari lima dekade untuk pengobatan infeksi cacing pita (Kadri et al., 2018; Stolfi et al., 2023). Namun, berbagai penelitian dalam satu dekade terakhir menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki aktivitas antikanker yang menjanjikan terhadap berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kanker ovarium, kanker serviks, kanker kolorektal, leukemia, kanker pankreas, kanker ginjal, kanker prostat, dan kanker paru (Chae et al., 2018; Dhanush & Ganesh, 2025; Jung et al., 2025; Mansour et al., 2023; S K et al., 2025; Sakellakis, 2023; Tan et al., 2025; Tang et al., 2025; White et al., 2025;

Zhao et al., 2025). Aktivitas tersebut berkaitan dengan kemampuannya menghambat berbagai jalur pensinyalan yang berperan penting dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker, seperti Wnt/ β -catenin, STAT3, NF- κ B, mTOR, Notch, TGF- β , CDK1, dan EGFR/DR-4 (Erturk et al., 2025; Syamprasad et al., 2023; Tan et al., 2025; Tang et al., 2025; Wang et al., 2022). Kemampuan menargetkan berbagai jalur molekuler secara simultan menjadikan niklosamid sebagai kandidat agen antikanker multitarget yang sangat potensial. Sayangnya, potensi farmakologis tersebut belum dapat dimanfaatkan secara optimal karena terbentur oleh keterbatasan sifat fisikokimia obat itu sendiri (Khalikov et al., 2022; Wang et al., 2022; Wiggins et al., 2024).

Hambatan utama dalam pengembangan niklosamid sebagai agen antikanker adalah kelarutannya yang sangat rendah dalam air (E. J. Barbosa et al., 2019; Wiggins et al., 2024; Woo et al., 2024). Niklosamid diklasifikasikan sebagai obat *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dan pada beberapa laporan dikategorikan mendekati karakteristik BCS kelas IV karena memiliki masalah kelarutan yang sangat serius (Bhanushali et al., 2022; Dave & Morris, 2016; Kalepu & Nekkanti, 2015; MacEachern et al., 2023). Kelarutan yang rendah menyebabkan laju disolusi yang lambat sehingga hanya sebagian kecil obat yang tersedia dalam bentuk terlarut untuk diabsorpsi atau berinteraksi dengan target biologis (Wiggins et al., 2024). Kondisi ini mengakibatkan bioavailabilitas yang rendah dan tidak konsisten, sehingga konsentrasi terapeutik yang diperlukan untuk menghasilkan efek antikanker sering kali sulit dicapai (Jug et al., 2024; Laila et al., 2025). Dengan demikian, keberhasilan pengembangan niklosamid sebagai agen antikanker tidak hanya ditentukan oleh aktivitas biologisnya, tetapi juga oleh keberhasilan

memperbaiki karakteristik fisikokimianya, terutama kelarutan dan laju disolusi (Jug et al., 2024; Pardhi et al., 2017).

Urgensi perbaikan sifat fisikokimia niklosamid menjadi semakin penting apabila dikaitkan dengan kanker payudara, yang hingga saat ini masih merupakan kanker dengan insidensi tertinggi pada perempuan di dunia (Bray et al., 2024; Sung et al., 2021). Meskipun berbagai terapi telah tersedia, resistensi terhadap kemoterapi dan terapi hormonal masih menjadi tantangan besar yang menyebabkan penurunan keberhasilan terapi pada banyak pasien (Koirala & DiPaola, 2024; Ramos et al., 2021; Zafar et al., 2025). Oleh karena itu, diperlukan alternatif agen antikanker yang memiliki mekanisme kerja berbeda dan mampu mengatasi berbagai jalur resistensi (Garg et al., 2024; Koirala & DiPaola, 2024). Dalam penelitian ini digunakan sel kanker payudara T47D sebagai model uji karena lini sel ini merupakan model yang representatif untuk kanker payudara reseptor hormon positif dan banyak digunakan dalam evaluasi aktivitas sitotoksik kandidat obat antikanker. Penggunaan sel T47D memungkinkan evaluasi apakah perbaikan karakteristik fisikokimia niklosamid benar-benar dapat meningkatkan ketersediaan obat pada tingkat seluler dan menghasilkan peningkatan aktivitas sitotoksik yang bermakna.

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan niklosamid, antara lain pembentukan nanopartikel, dispersi padat, kompleks inklusi, sistem penghantaran lipid, dan modifikasi garam (Jug et al., 2024; Quodbach et al., 2025; Zhang et al., 2018). Namun, pendekatan tersebut sering kali memerlukan proses yang kompleks, penggunaan eksipien dalam jumlah besar, atau berpotensi menimbulkan masalah stabilitas (Baek et al., 2024). Alternatif yang saat ini berkembang pesat adalah rekayasa kristal (*crystal engineering*) melalui

pembentukan multikomponen kristal (Kavanagh, 2024; Ngilirabanga & Samsodien, 2021). Berbeda dengan modifikasi kovalen yang berpotensi mengubah aktivitas biologis suatu obat (Schaefer & Cheng, 2023; Tamura et al., 2025), pembentukan multikomponen kristal memungkinkan modifikasi sifat fisikokimia tanpa mengubah struktur farmakofor molekul aktif (Wathoni et al., 2022; Yonemochi & Uekusa, 2020). Melalui pembentukan interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi π - π , dan gaya *van der Waals*, energi kisi kristal dapat dimodifikasi sehingga menghasilkan fase kristal baru dengan karakteristik kelarutan dan disolusi yang lebih baik dibandingkan bentuk kristal asalnya (Deng et al., 2023; Guan et al., 2021).

Keberhasilan pembentukan multikomponen kristal sangat dipengaruhi oleh pemilihan koformer yang memiliki kompatibilitas supramolekuler dengan zat aktif (Ngilirabanga & Samsodien, 2021; Wathoni et al., 2022). Pada penelitian ini dipilih tiga koformer dengan hipotesis mekanistik yang berbeda, yaitu sakarin, asam kafeat, dan piperin. Sakarin dipilih sebagai koformer pembanding karena dikenal sebagai pembentuk sinkton supramolekuler yang sangat baik dan telah terbukti mampu meningkatkan kelarutan berbagai obat hidrofobik melalui pembentukan ikatan hidrogen yang kuat (Agostini et al., 2025; Lech et al., 2022). Asam kafeat dipilih karena memiliki beberapa gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen yang mendukung pembentukan sistem multikomponen kristal, sekaligus menawarkan potensi tambahan melalui aktivitas antioksidan dan biologisnya (Liang et al., 2025; Wang et al., 2020; Yazar et al., 2025). Sementara itu, piperin merupakan koformer yang sangat menarik karena tidak hanya berfungsi sebagai komponen struktural dalam rekayasa kristal, tetapi juga dikenal sebagai *bioenhancer* yang mampu meningkatkan permeabilitas membran, menghambat efluks obat, dan meningkatkan

bioavailabilitas berbagai senyawa terapeutik (Liu et al., 2022; D. Tripathi et al., 2025). Oleh karena itu, sistem multikomponen kristal ini berpotensi memberikan efek sinergis melalui kombinasi perbaikan sifat fisikokimia dan peningkatan hantaran biologis.

Pembentukan sistem multikomponen kristal dalam penelitian ini dilakukan menggunakan metode *solvent drop grinding* (SDG). Metode ini dipilih karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan metode sintesis kristal lainnya, antara lain penggunaan pelarut yang minimal, waktu proses yang relatif singkat, efisiensi energi yang tinggi, serta kesesuaiannya dengan prinsip *green chemistry*. Selain itu, keberadaan sejumlah kecil pelarut selama proses penggerusan diketahui mampu meningkatkan mobilitas molekul, mempercepat pembentukan interaksi intermolekuler, dan membantu mengendalikan terbentuknya fase kristal yang lebih stabil sehingga banyak digunakan dalam sintesis multikomponen kristal farmasi modern (Karagianni et al., 2018; Kumar Bandaru et al., 2021; Tilborg et al., 2010).

Meskipun berbagai penelitian telah melaporkan pembentukan kokristal atau sistem multikomponen kristal niklosamid untuk meningkatkan kelarutan dan disolusinya, sebagian besar penelitian masih berfokus pada aspek kristalografi dan karakterisasi fisikokimia (MacEachern et al., 2023; Sanphui et al., 2012). Informasi mengenai hubungan langsung antara modifikasi supramolekuler yang terjadi pada tingkat kristal, perubahan karakteristik termodinamika dan disolusi, serta dampaknya terhadap aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara masih sangat terbatas. Selain itu, hingga saat ini belum banyak penelitian yang secara sistematis membandingkan pengaruh sakarin, asam kafeat, dan piperin sebagai koformer terhadap karakteristik fisikokimia dan aktivitas biologis niklosamid dalam satu

desain penelitian yang terintegrasi.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh pembentukan multikomponen kristal niklosamid menggunakan koformer sakarin, asam kafeat, dan piperin melalui metode *solvent drop grinding* terhadap karakteristik fisikokimia yang meliputi DSC, PXRD, FT-IR, dan SEM, profil disolusi, serta aktivitas sitotoksik pada sel kanker payudara T47D menggunakan metode MTT. Kebaruan penelitian ini terletak pada upaya membangun hubungan kausal antara modifikasi supramolekuler yang terjadi selama pembentukan multikomponen kristal, perbaikan karakteristik disolusi niklosamid, dan peningkatan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara, sehingga menghasilkan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai peran rekayasa kristal dalam pengembangan niklosamid sebagai kandidat agen antikanker.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pembentukan sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer asam kafeat melalui metode *solvent drop grinding* mampu menghasilkan fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya?
2. Apakah pembentukan sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer sakarin melalui metode *solvent drop grinding* mampu menghasilkan fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya?
3. Apakah pembentukan sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer piperin melalui metode *solvent drop grinding* mampu menghasilkan fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya?
4. Bagaimana pengaruh pembentukan sistem multikomponen kristal terhadap

profil disolusi niklosamid dibandingkan dengan niklosamid murni?

5. Bagaimana pengaruh pembentukan sistem multikomponen kristal terhadap aktivitas sitotoksik niklosamid pada sel kanker payudara T47D dibandingkan dengan niklosamid murni?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Membentuk sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer asam kafeat menggunakan metode *solvent drop grinding* serta mengevaluasi terbentuknya fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya.
2. Membentuk sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer sakarin menggunakan metode *solvent drop grinding* serta mengevaluasi terbentuknya fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya.
3. Membentuk sistem multikomponen kristal niklosamid dengan koformer piperin menggunakan metode *solvent drop grinding* serta mengevaluasi terbentuknya fase padatan baru yang berbeda dari bahan penyusunnya.
4. Mengevaluasi pengaruh pembentukan sistem multikomponen kristal terhadap profil disolusi niklosamid dibandingkan dengan niklosamid murni.
5. Mengevaluasi pengaruh pembentukan sistem multikomponen kristal terhadap aktivitas sitotoksik niklosamid terhadap sel kanker payudara T47D dibandingkan dengan niklosamid murni.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Pengetahuan

Penelitian ini memberikan pengetahuan tambahan tentang pembentukan multikomponen kristal kiklosamid dengan koformer Sakarin menggunakan metode *solvent drop grinding*.

2. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan masukan dan informasi tentang pembentukan multikomponen kristal niklosamid dengan koformer Sakarin metode *solvent drop grinding* dalam mengembangkan formulasi suatu obat untuk meningkatkan kelarutan obat

3. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengembangan mutu obat.

